MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TWINRIX®

Vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)

Suspension injectable

Agent d'immunisation active contre l'hépatite virale A ou B

Code ATC : J07BC20

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4

Date d'approbation :
20 novembre 2014

Numéro de contrôle : 179395

© *2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.*
® *TWINRIX, HAVRIX, ENGERIX et CERVARIX sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.*

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....3
DESCRIPTION.....3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....3
CONTRE-INDICATIONS.....4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....4
EFFETS INDÉSIRABLES.....5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....10
SURDOSAGE.....13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....17

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....19
ESSAIS CLINIQUES.....19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....21
MICROBIOLOGIE.....21
TOXICOLOGIE.....21
RÉFÉRENCES.....22

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....28

TWINRIX®

Vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection intramusculaire	Suspension injectable/ TWINRIX® : 720 unités ELISA VHA/20 µg AgHBs par dose de 1 mL TWINRIX® Junior : 360 unités ELISA VHA/10 µg AgHBs par dose de 0,5 mL	Excipients : hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection. Résidus : acides aminés injectables, formaldéhyde, sulfate de néomycine et polysorbate 20. *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

DESCRIPTION

TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] confère l'immunité contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A (VHA) ou le virus de l'hépatite B (VHB) en déclenchant la formation d'anticorps spécifiques anti-VHA et anti-HBs.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est indiqué pour :

- l'immunisation active des adultes, des adolescents, des enfants et des nourrissons contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A ou par le virus de l'hépatite B.

Ce vaccin ne protège pas contre les infections causées par d'autres virus, comme celui de l'hépatite C ou de l'hépatite E, et d'autres agents pathogènes à l'origine d'infections hépatiques. On peut s'attendre à ce que TWINRIX® prévienne aussi l'hépatite D étant donné que l'hépatite D (causée par l'agent delta) n'apparaît pas en l'absence d'une infection due au virus de l'hépatite B.

CONTRE-INDICATIONS

TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] ne doit pas être administré :

- aux personnes hypersensibles à l'un de ses constituants, ni aux personnes ayant montré des signes d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure de TWINRIX®, du vaccin monovalent contre l'hépatite A ou du vaccin monovalent contre l'hépatite B.
- TWINRIX® contient des traces de néomycine. Le vaccin ne doit pas être administré aux sujets présentant une hypersensibilité à la néomycine.
- Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'administration de TWINRIX®, comme celle de tout vaccin, doit être différée chez les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë et sévère. La présence d'une légère infection ne constitue pas toutefois une contre-indication.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme dans le cas de tout vaccin injectable, on doit toujours avoir sous la main un médicament approprié (comme l'adrénaline) au cas où une réaction anaphylactique ou anaphylactoïde se produirait après l'administration du vaccin. C'est pourquoi la personne vaccinée doit demeurer en observation pendant les 30 minutes suivant l'injection.

Il est possible que le vaccin contienne des traces de néomycine. Il faut donc tenir compte de la possibilité d'une réaction allergique chez les personnes sensibles à cette substance si on songe à utiliser ce vaccin (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Il se peut que l'hépatite A ou l'hépatite B soit en phase d'incubation au moment de la vaccination. Or, on ignore si TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] peut prévenir la maladie dans ces cas.

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après, voire même avant, la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'aiguille à injection. Il importe que des mesures soient en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement.

TWINRIX® ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Hématologique

On peut administrer TWINRIX® par voie sous-cutanée aux sujets souffrant de thrombocytopénie ou de troubles hémorragiques, car une injection intramusculaire risquerait de leur causer un saignement. L'injection sous-cutanée ne produit pas nécessairement une réponse immunitaire optimale.

Immunitaire
Comme dans le cas des autres vaccins, la primovaccination par TWINRIX® risque de produire des titres d'anticorps anti-VHA et anti-HBs insuffisants chez les immunodéprimés. Des doses supplémentaires du vaccin peuvent donc se révéler nécessaires chez ces patients. Toutefois, on ne peut recommander de posologie précise pour le moment.

Rénal
Comme dans le cas des autres vaccins, la primovaccination par TWINRIX® risque de produire des titres d'anticorps anti-VHA et anti-HBs insuffisants chez les hémodialysés. Des doses supplémentaires du vaccin peuvent donc se révéler nécessaires chez ces patients. Toutefois, on ne peut recommander de posologie précise pour le moment.

Populations particulières

Femmes enceintes : TWINRIX® ne devrait être administré durant la grossesse que s'il est de toute évidence nécessaire et que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus.

L'effet de TWINRIX® sur la survie et le développement embryofœtal, périnatal et postnatal n'a pas fait l'objet d'essais cliniques prospectifs.

L'effet de TWINRIX® sur la survie et le développement embryofœtal, périnatal et postnatal a été évalué chez les rats. De telles études chez l'animal n'indiquent pas d'effets néfastes directs ou indirects à l'égard de la fertilité, de la grossesse, du développement embryonnaire/fœtal, de la parturition ou du développement postnatal.

Femmes qui allaitent : Il n'existe pas de données valables sur l'allaitement chez l'être humain ni d'études valables sur la reproduction chez l'animal. Il faut donc administrer TWINRIX® avec prudence aux mères qui allaitent.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Adultes

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous repose sur des données provenant de plus de 6 000 sujets ayant reçu le schéma de primovaccination par TWINRIX® selon le calendrier de vaccination ordinaire de 3 doses à 0, 1 et 6 mois ou le calendrier rapide de 4 doses à 0, 7 et 21 jours.

Dans un essai clinique au cours duquel TWINRIX® a été administré à 0, 7 et 21 jours, les symptômes généraux mentionnés sur demande se situaient dans les mêmes catégories de fréquence que les effets indiqués ci-dessous. Après l'administration d'une 4e dose au 12e mois, l'incidence des effets indésirables généraux était comparable à celle observée après la vaccination à 0, 7 et 21 jours.

Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des adultes par TWINRIX®

Fréquence	**Effet indésirable**	**Classification par système ou organe**
Très courants : ≥ 10 %	céphalées	Troubles du système nerveux
	douleur et rougeur au point d'injection, fatigue	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Courants : ≥ 1 % et < 10 %	symptômes gastro-intestinaux (tels que diarrhée, nausées, vomissements)	Troubles gastro-intestinaux
	enflure au point d'injection, réaction au point d'injection, malaise	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Peu courants : ≥ 0,1 % et < 1 %	infection des voies respiratoires supérieures	Infections et infestations
	étourdissement	Troubles du système nerveux
	myalgie	Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif
	fièvre (≥ 37,5 °C)	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Rares : ≥ 0,01 % et < 0,1 %	lymphadénopathie	Troubles du système sanguin et lymphatique
	perte d'appétit	Troubles du métabolisme et nutritionnels
	hypo-esthésie, paresthésie	Troubles du système nerveux
	hypotension	Troubles vasculaires
	éruption cutanée, prurit	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
	arthralgie	Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif
	maladie pseudo-grippale, frissons	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Très rares : < 0,01 %	urticaire	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Dans un essai comparatif, on a noté que la fréquence des manifestations indésirables mentionnées sur demande suivant l'administration de TWINRIX® ne diffère pas de la fréquence des manifestations indésirables mentionnées sur demande suivant l'administration des vaccins monovalents.

Enfants

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous repose sur des données provenant d'environ 800 sujets ayant reçu TWINRIX® Junior selon le calendrier ordinaire de 3 doses à 0, 1 et 6 mois.

Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des enfants par TWINRIX® Junior

Fréquence	**Effet indésirable**	**Classification par système ou organe**
Très courants : ≥ 10 %	douleur et rougeur au point d'injection	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Courants : ≥ 1 % et < 10 %	perte d'appétit	Troubles du métabolisme et nutritionnels
	irritabilité	Troubles psychiatriques
	somnolence, céphalées	Troubles du système nerveux
	symptômes gastro-intestinaux (tels nausées, diarrhée*, vomissements)	Troubles gastro-intestinaux
	enflure au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, malaise, fièvre (≥ 37,5 °C)	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Peu courants : ≥ 0,1 % et < 1 %	éruption cutanée	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
Rares : ≥ 0,01 % et < 0,1 %	lymphadénopathie	Troubles du système sanguin et lymphatique
	étourdissement	Troubles du système nerveux
	urticaire	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
Très rares : < 0,01 %	paresthésie*, hypo-esthésie*	Troubles du système nerveux
	hypotension*	Troubles vasculaires
	prurit*	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
	myalgie*, arthralgie*	Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif
	maladie pseudo-grippale*, frissons*	Troubles généraux et anomalies au point d'injection

* Désigne des effets indésirables observés dans des essais cliniques portant sur Twinrix®

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur des données provenant d'environ 778 sujets ayant reçu TWINRIX® selon le calendrier à 2 doses administrées à 0, 6 à 12 mois.

Effets indésirables considérés par l'investigateur comme étant à tout le moins possiblement liés à la vaccination des enfants par TWINRIX®

Fréquence	**Effet indésirable**	**Classification par système ou organe**
Très courants : ≥ 10 %	perte d'appétit	Troubles du métabolisme et nutritionnels
	irritabilité	Troubles psychiatriques
	céphalées	Troubles du système nerveux
	fatigue, douleur et rougeur au point d'injection	Troubles généraux et anomalies au point d'injection
Courants : ≥ 1 % et < 10 %	somnolence	Troubles du système nerveux
	symptômes gastro-intestinaux	Troubles gastro-intestinaux
	fièvre, enflure au point d'injection	Troubles généraux et anomalies au point d'injection

Effets indésirables après la commercialisation du vaccin

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'administration de TWINRIX® ou des vaccins monovalents de GlaxoSmithKline contre l'hépatite A ou l'hépatite B.

Effet indésirable	**Classification par système ou organe**
Méningite	Infections et infestations
Thrombocytopénie, purpura thrombocytopénique	Troubles du système sanguin et lymphatique
Anaphylaxie, réactions allergiques, y compris réactions anaphylactoïdes et manifestations évoquant une maladie sérique	Troubles du système immunitaire
Encéphalopathie, encéphalite, névrite, neuropathie, paralysie, convulsions, sclérose en plaques*, syndrome de Guillain-Barré*, névrite optique*, myélite*, paralysie faciale*, hypo-esthésie, syncope ou réponses vaso-vagales à l'injection	Troubles du système nerveux
Vascularite	Troubles vasculaires
Œdème de Quincke, lichen plan, érythème polymorphe	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
Arthrite, faiblesse musculaire	Troubles locomoteurs et du tissu conjonctif
Douleur abdominale*	Troubles gastro-intestinaux
Anomalies des explorations fonctionnelles*	Troubles du système hépatobiliaire
Douleur immédiate au point d'injection, picotement et sensation de brûlure	Troubles généraux et anomalies au point d'injection

* « Certaines études n'ont démontré aucun lien entre le vaccin contre l'hépatite B et la sclérose en plaques, le système de Guillain-Barré,… » (Guide canadien d'immunisation, 7e édition, 2006).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

TWINRIX®

Des essais cliniques ont démontré que TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] peut être administré selon un calendrier de 2 doses en même temps que les vaccins antidiphtérique, antitétanique, anticoquelucheux acellulaire, antipoliomyélitique inactivé, *Haemophilus influenzae* de type b (DcaT-VPI/Hib) ou antirougeoleux, antiourlien et antirubéoleux (ROR) dans la deuxième année de vie. Dans ces essais, les vaccins injectables ont été administrés à des points d'injection différents.

Bien qu'on n'ait pas étudié précisément l'administration concomitante de TWINRIX® et d'autres vaccins, on ne s'attend à aucune interaction si des seringues distinctes et des points d'injection différents sont utilisés.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, on peut s'attendre à ce qu'une réponse adéquate ne soit peut-être pas obtenue chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou présentant un déficit immunitaire.

TWINRIX® Junior

TWINRIX® Junior peut être administré en même temps que le vaccin contre le virus du papillome humain (CERVARIX®). L'administration simultanée de TWINRIX® JUNIOR et de CERVARIX® n'a eu aucun effet cliniquement notable sur la réponse en anticorps contre les antigènes anti-VPH-16/18 de CERVARIX® et contre l'antigène de l'hépatite A de TWINRIX® Junior. La moyenne géométrique des titres d'anticorps anti-hépatite B était plus basse à la suite de la coadministration des vaccins, mais le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/mL (séroprotection) était de 98,3 % pour la vaccination concomitante avec TWINRIX® Junior par rapport à 100 % pour la vaccination par TWINRIX® Junior seule. On ne connaît pas la portée clinique de la réduction du titre d'anticorps ni le risque d'une baisse substantielle de la réponse immunitaire à l'hépatite B si des doses du vaccin contre l'hépatite B n'étaient pas administrées.

Seule l'administration concomitante de TWINRIX® Junior et de CERVARIX® a été étudiée. Il est recommandé de ne pas administrer des vaccins autres que CERVARIX® en même temps que TWINRIX® Junior.

Interactions médicament-médicament
Aucune donnée sur l'administration concomitante de TWINRIX® avec des immunoglobulines spécifiques contre l'hépatite A ou l'hépatite B n'a été produite. Toutefois, lorsque les vaccins monovalents contre l'hépatite A ou l'hépatite B ont été administrés de façon concomitante avec des immunoglobulines spécifiques, aucune influence sur la séroconversion n'a été observée bien que des titres d'anticorps plus faibles pourraient s'ensuivre.

Interactions médicament-aliment
Des interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale
Des interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire
Des interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le mode de vie
Effets sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines
TWINRIX® n'a très peu ou pas d'influence sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Calendrier de vaccination*	**Âge**	**Vaccin**	**Dose (U.EL. VHA/ µg AgHBs)/volume**	**Calendrier de doses (mois)**			
				0	**1**	**6**	**12**
Ordinaire (3 doses)	Adultes de plus de 19 ans	TWINRIX®	(720/20)/1 mL	**X**	**X**	**X**	
Ordinaire (3 doses)	1 à 18 ans	TWINRIX® Junior	(360/10)/0,5 mL	**X**	**X**	**X**	
Rapide (4 doses)	Adultes de plus de 19 ans	TWINRIX®	(720/20)/1 mL	0, 7 et 21j XXX j=jours			**X**
Autre (2 doses)	1 à 15 ans	TWINRIX®	(720/20)/1 mL	**X**		**6 à 12 mois**	

*Le calendrier de vaccination recommandé doit être respecté. Une fois amorcée, la primovaccination doit être complétée avec le même vaccin.

Primovaccination

Calendrier ordinaire
La primovaccination usuelle avec TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] comprend trois doses, les deuxième et troisième doses suivant la première de un mois et six mois respectivement.

Calendrier rapide
Dans des circonstances exceptionnelles chez les adultes, lorsqu'un voyage est prévu dans un mois ou plus suivant l'instauration de la primovaccination et que le délai est insuffisant pour permettre le calendrier ordinaire aux mois 0, 1 et 6, on peut recourir à un calendrier de trois injections intramusculaires administrées aux jours 0, 7 et 21. Si l'on opte pour ce calendrier, une quatrième dose est recommandée 12 mois suivant la première.

Il n'existe aucune donnée à l'appui d'un calendrier de vaccination rapide chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 15 ans).

Autre calendrier
L'autre calendrier, **pour enfants et adolescents seulement**, comprend deux doses de TWINRIX® (720 U.EL. VHA/20 µg AgHBs), la deuxième suivant la première de six à douze mois. Ce calendrier devrait être employé lorsque le programme de vaccination de deux doses peut être assuré, par exemple dans le cadre de programmes de vaccination en milieu scolaire.

Dose de rappel

Des données sur la persistance à long terme des anticorps suivant la vaccination par TWINRIX® sont disponibles jusqu'à 15 ans suivant la vaccination des adultes et jusqu'à 10 ans chez les nourrissons, les enfants et les adolescents. Les titres d'anti-HBs et anti-VHA observés suivant une primovaccination par le vaccin bivalent sont similaires à ceux observés suivant la vaccination par les vaccins monovalents. La cinétique de la baisse des anticorps est semblable.

Les recommandations générales pour la vaccination de rappel peuvent par conséquent être tirées de l'expérience acquise avec les vaccins monovalents.

Les titres d'anti-HBs et anti-VHA observés suivant la vaccination de 2 doses de TWINRIX® sont similaires à ceux observés suivant la vaccination selon le calendrier ordinaire de 3 doses.

Pour l'hépatite B :
L'administration systématique de doses de rappel chez les immunocompétents n'est pas recommandée puisqu'il a été démontré que la protection dure au moins 15 ans. Cependant, des études sur la protection immunitaire à long terme détermineront si des doses de rappel du vaccin sont nécessaires. Il importe de reconnaître que l'absence de titres d'anti-HBs décelables ne traduit pas un manque de protection parce que la mémoire immunitaire persiste. Des doses de rappel dans ce cas ne sont pas indiquées.

Les immunodéprimés réagissent souvent de façon sous-optimale au vaccin. Les expositions ultérieures au VHB chez ces personnes peuvent donner lieu à la maladie ou à l'état de porteur. Par conséquent, des doses de rappel pourraient s'avérer nécessaires dans cette population. Le moment optimal de l'administration d'une dose de rappel chez les immunodéprimés qui sont à risque continu d'exposition au VHB est inconnu et devrait être fondé sur la gravité de l'état et sur la surveillance annuelle de la présence de titres d'anti-HBs.

Pour l'hépatite A :
On n'a pas encore établi si les personnes immunocompétentes ayant répondu aux vaccins contre l'hépatite A auront besoin de doses de rappel étant donné que la protection en l'absence d'anticorps décelables peut être assurée par la mémoire immunologique. Les recommandations concernant les doses de rappel sont fondées sur l'extrapolation des données disponibles exigées aux fins de protection; des anticorps anti-VHA semblent persister pendant au moins 20 ans (d'après des calculs mathématiques).

TWINRIX® peut être administré lorsqu'une dose de rappel contre l'hépatite A et l'hépatite B est désirée. Par ailleurs, les sujets ayant reçu TWINRIX® comme primovaccination peuvent recevoir une dose de rappel d'un ou l'autre vaccin monovalent.

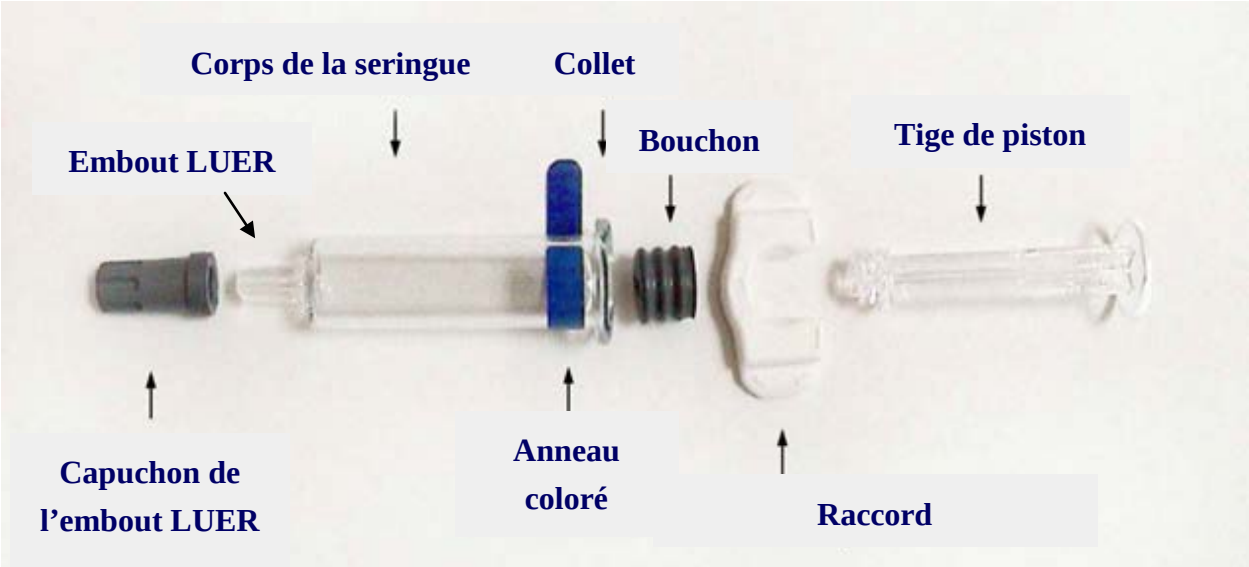
Administration
TWINRIX® doit être injecté par voie **intramusculaire**, préférablement dans le muscle deltoïde ou dans la partie antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons. On **ne doit pas** l'administrer dans le muscle fessier ni par voie sous-cutanée ou intradermique, ces modes d'administration ne produisant pas nécessairement une réponse anti-VHA optimale.

Durant l'entreposage, un fin dépôt de couleur blanche et un surnageant clair (incolore) peuvent se former. Avant d'administrer le vaccin, il est nécessaire de bien l'agiter pour obtenir une suspension blanche et légèrement opaque.

Le vaccin, comme toute préparation parentérale, doit être examiné visuellement avant d'être administré afin de déceler la présence de toute particule étrangère ou tout aspect physique anormal. Jeter tout vaccin présentant l'une ou l'autre de ces anomalies.

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

Mode d'emploi de la seringue
Ne pas retirer le raccord blanc de la seringue. Avant d'administrer le vaccin, veiller à ce que la tige du piston de la seringue soit fermement fixée au bouchon de caoutchouc en tournant le piston dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'une légère résistance soit ressentie. **Ne pas** trop serrer. Retirer l'embout LUER de la seringue et le capuchon de l'aiguille. Fixer l'aiguille en exerçant une pression et en la faisant pivoter dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit bien reliée à la seringue.



Ne jamais administrer TWINRIX® par voie intraveineuse.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des cas de surdosage ont été signalés au cours de la surveillance post-commercialisation. Les effets indésirables signalés suivant le surdosage étaient similaires à ceux mentionnés après l'administration normale de vaccins.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les données proviennent d'études cliniques portant sur plus de 980 adultes, adolescents, enfants et nourrissons selon le calendrier ordinaire de trois doses par TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] et TWINRIX® Junior respectivement, et sur un total de 819 enfants et adolescents âgés de 1 à 15 ans selon le calendrier de deux doses par TWINRIX®.

TWINRIX® chez les adultes

Calendrier ordinaire (3 doses à 0, 1 et 6 mois)
720 unités ELISA VHA/20 µg AgHBs par dose de 1 mL.

Réponse anti-VHA
Dans un essai clinique mené auprès de sujets âgés de 18 à 75 ans, les taux de séropositivité anti-VHA étaient de 91,1 % un mois après la première dose du vaccin, de 97,6 % un mois après la deuxième dose du vaccin et de 99,5 % un mois après la troisième dose du vaccin.

Réponse anti-VHB
Un mois après la deuxième dose du vaccin, le taux de séroconversion était supérieur à 96,5 % chez les sujets adultes. Au 7e mois, un mois après la troisième dose, près de 100 % des vaccinés présentaient des titres séroprotecteurs.

Réponses anti-VHA et anti-VHB
Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des sujets de plus de 40 ans, les taux de séropositivité anti-VHA et de séroprotection contre l'hépatite B suivant l'administration de TWINRIX® selon un calendrier à 0, 1 et 6 mois ont été comparés aux taux de séropositivité et de séroprotection des vaccins monovalents contre l'hépatite A et l'hépatite B ayant été administrés séparément.

Les taux de séroprotection contre l'hépatite B suivant l'administration de TWINRIX® étaient de 92 et 57 %, 7 et 48 mois respectivement après la première dose par rapport à 80 et 40 % après l'administration du vaccin monovalent à 20 µg de GlaxoSmithKline Biologicals contre l'hépatite B et 71 et 27 % après l'administration d'un autre vaccin monovalent homologué à 10 µg contre l'hépatite B. Dans tous les groupes, les taux d'anticorps anti-HBs ont diminué en fonction de l'âge et de l'augmentation de l'indice de masse corporelle; les taux étaient aussi plus bas chez les hommes par rapport aux femmes.

Les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA suivant l'administration de TWINRIX® étaient de 97 % au mois 7 et 48 après la première dose par rapport à 99 et 94 % après l'administration du vaccin monovalent de GlaxoSmithKline Biologicals contre l'hépatite A et 99 et 96 % après l'administration d'un autre vaccin monovalent homologué contre l'hépatite A.

Les sujets ont reçu une dose additionnelle de TWINRIX® pour évaluer la mémoire immunologique 48 mois après la première dose de la primovaccination par le même vaccin. Un mois après cette dose, 95 % des sujets affichaient un taux d'anticorps anti-VHB $\geq$ 10 mUI/mL et une moyenne géométrique des titres (MGT) accrue par un facteur de 179 (MGT de 7233,7 mUI/mL), évoquant une mémoire immunologique.

Calendrier rapide (4 doses aux jours 0, 7 et 21 et dose de rappel à 12 mois)
720 unités ELISA VHA/20 µg AgHBs par dose de 1 mL.

Réponse anti-VHA
Dans un essai clinique comparant TWINRIX®, administré selon le calendrier de primovaccination aux jours 0, 7 et 21, aux vaccins monovalents administrés simultanément (vaccins commercialisés ENGERIX®-B et HAVRIX® 1440), les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 100 et 99,5 % aux semaines 1 et 5 respectivement après la troisième dose et ont atteint 100 % un mois après la quatrième dose.

Réponse anti-VHB
TWINRIX® administré selon le calendrier de primovaccination aux jours 0, 7 et 21 a donné lieu à la production de titres d'anti-HBs séroprotecteurs chez 82 et 85 % des vaccinés adultes aux semaines 1 et 5 respectivement après la troisième dose. Un mois après la quatrième dose, tous les vaccinés présentaient des titres d'anti-HBs séroprotecteurs.

Réponses anti-VHA et anti-VHB
Après la quatrième dose du calendrier rapide, la réponse immunitaire aux composantes antigéniques était comparable à celle observée suivant la fin du calendrier ordinaire de TWINRIX® (0, 1 et 6 mois).

Aucune différence statistiquement significative dans les taux de séropositivité anti-VHA ou de séroprotection anti-HBs n'a été observée à tout point d'évaluation entre les deux cohortes recevant TWINRIX® ou les vaccins monovalents.

TWINRIX® Junior chez les enfants

Calendrier ordinaire (3 doses à 0, 1 et 6 mois)
360 unités ELISA VHA/10 µg AgHBs par dose de 0,5 mL.

Réponse anti-VHA
Dans des essais cliniques portant sur des sujets de 1 à 18 ans, des anticorps humoraux spécifiques anti-VHA ont été détectés chez plus de 93 % des vaccinés au bout de 15 jours et chez 100 % des vaccinés un mois suivant le calendrier de vaccination de trois doses.

Réponse anti-VHB
Un mois après la deuxième dose du vaccin, le taux de séroconversion dépassait 98,0 % chez les sujets de 1 à 18 ans. L'immunogénicité du vaccin a été analysée un mois après la troisième dose. Le taux de séroprotection (> 10 UI/L) contre l'hépatite B était de 100 %. Un titre d'anti-HBs supérieur à 10 UI/L correspond à la protection contre l'infection par le VHB.

TWINRIX® chez les sujets âgés de 1 à 15 ans

Autre calendrier (2 doses à 0 et 6 à 12 mois)
720 unités ELISA VHA/20 µg AgHBs par dose de 1 mL

Réponse anti-VHA
Dans des essais cliniques portant sur le calendrier de 2 doses, des sujets de 1 à 15 ans ont affiché des taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA s'élevant à 99,1 % un mois après la première dose et 100 % un mois après la deuxième dose (c.-à-d. au mois 7) lorsque le vaccin était administré au mois 6. Lorsque la deuxième dose était administrée au mois 12, les taux de séropositivité pour les anticorps anti-VHA étaient de 99,0 % un mois plus tard (c.-à-d. au mois 13).

Les anticorps anti-VHA ont semblé persister pendant au moins 10 ans suivant l'instauration d'un calendrier de 0 et 6 mois par TWINRIX® (calendrier de 2 doses). Après 10 ans, les taux de séropositivité anti-VHA étaient de 100 % à la fois chez les sujets âgés de 1 à 11 ans et 12 à 15 ans à la primovaccination.

Réponse anti-VHB
Pour les enfants et les adolescents (de 1 à 15 ans) recourant au calendrier de 2 doses, les taux de séropositivité pour les anticorps anti-HBs étaient de 74,2 % un mois après la première dose et de 100 % un mois après la deuxième dose du vaccin (c.-à-d. au mois 7) lorsque le vaccin était administré au mois 6. Les taux de séroprotection anti-HBs (titres $\geq$ 10 UI/L) à ces points de référence étaient de 37,4 et 98,2 % respectivement.

Lorsque la deuxième dose a été administrée au mois 12 suivie de tests sérologiques un mois plus tard (c.-à-d. au mois 13), le taux de séropositivité pour les anticorps anti-HBs était de 99,0 % avec des taux de séroprotection de 97,0 %.

Il a été démontré que les anticorps anti-HBs semblent persister pendant au moins 10 ans suivant l'instauration du calendrier à 0 et 6 mois. Les taux de séroprotection anti-HBs étaient alors de 77,3 et 85,9 %, respectivement, chez les enfants âgés de 1 à 11 ans et de 12 à 15 ans.

Dans le cadre de cette étude de 2 doses, menée chez des sujets âgés de 12 à 15 ans au moment de la primovaccination, la réponse immunitaire aux deux composantes antigéniques était comparable à celle observée suivant un calendrier de 3 doses du vaccin bivalent contenant 360 unités ELISA du virus de l'hépatite A et 10 µg de l'antigène de surface de l'hépatite B dans une dose de 0,5 mL.

Dans le cadre d'une étude de suivi à long terme d'une durée de 6 ans portant sur des sujets âgés de 12 à 15 ans au moment de la primovaccination, les taux de séropositivité anti-VHA atteignaient 100 % suivant un calendrier à 0 et 6 mois ou un calendrier à 0 et 12 mois. Les taux de séroprotection anti-HBs étaient de 84,8 et 92,9 %, respectivement.

Durée de l'effet

Adultes
La protection contre l'hépatite A et l'hépatite B se développe dans les 2 à 4 semaines. Dans des essais cliniques, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été observés chez près de 94 % des adultes un mois suivant la première dose et chez 100 % des vaccinés un mois après la troisième dose (c.-à-d. au mois 7). Des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite B ont été observés chez 70 % des adultes après la première dose et chez environ 99 % des vaccinés après la troisième dose.

Dans le cadre de deux études au long cours menées chez des adultes 15 ans suivant la primovaccination par TWINRIX®, les taux de séropositivité anti-VHA observés étaient de 100 % dans les deux études et les taux de séroprotection anti-HBs étaient de 89,3 et 92,9 % respectivement dans les études HAB-142 (LT-ATP, *n* = 28) et HAB-147 (LT-ATP, *n* = 28).

Enfants

Dans des essais cliniques menés auprès d'enfants, des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite A ont été observés chez environ 89 % des sujets un mois après la première dose et chez 100 % des sujets après la troisième dose (c.-à-d. au mois 7). Des anticorps humoraux spécifiques contre l'hépatite B ont été observés chez environ 67 % des sujets après la première dose et chez 100 % après la troisième dose.

Dans un essai clinique à long terme mené auprès d'enfants, la persistance des anticorps anti-VHA et anti-HBs a été démontrée jusqu'à 10 ans suivant la vaccination chez la majorité des sujets. Après 10 ans, les taux de séropositivité anti-VHA et de séroprotection anti-HBs étaient de 100 et 85 %, respectivement. La cinétique de la baisse des anticorps anti-VHA et anti-HBs s'est avérée semblable à celle des vaccins monovalents.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La date de péremption du vaccin apparaît sur l'étiquette et l'emballage. TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] doit être conservé entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler; en cas de gel, jeter le vaccin.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est offert comme suit :

- TWINRIX® (720 unités ELISA VHA/20 µg AgHBs par dose de 1 mL) en fioles unidoses et en seringues dans des boîtes de 1, 10 et 25 (présentation pour adultes).
- TWINRIX® Junior (360 unités ELISA VHA/10 µg AgHBs par dose de 0,5 mL) en fioles unidoses dans des boîtes de 1, 3 et 10 et en seringues dans des boîtes de 1 et 10 (présentation pour enfants et adolescents).

Une dose de TWINRIX® contient les ingrédients actifs suivants :

	Unités ELISA Hépatite A	mcg (µg) Hépatite B	Volume de la dose
TWINRIX® pour adultes	720	20	1,0 mL
TWINRIX® Junior	360	10	0,5 mL

La suspension liquide est rendue isotonique par l'ajout de chlorure de sodium dans de l'eau pour injection.

Excipients : hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection.

Résidus : acides aminés injectables, formaldéhyde, sulfate de néomycine et polysorbate 20.

TWINRIX® est conforme aux exigences de l'Organisation mondiale de la santé relatives à la fabrication des substances biologiques.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Caractéristiques du produit

TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est un vaccin bivalent préparé avec le virus de l'hépatite A (VHA) inactivé et purifié ainsi que l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) purifié (produit sur des cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*), adsorbés séparément sur des sels d'aluminium.

ESSAIS CLINIQUES

Aspects démographiques et organisation de l'étude

L'étude HAB-129, menée chez des adultes en santé, comparait le vaccin TWINRIX® à la version de TWINRIX® sans thiomersal et sans agent de conservation (les deux vaccins contenant 20 µg AgHBs et ≥ 720 U.EL. VHA par dose de 1,0 mL). Un aperçu des principales caractéristiques de l'étude fait l'objet du tableau 1. (Voir aussi PARTIE I, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Tableau 1 Caractéristiques des études cliniques portant sur l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B sans thiomersal et sans agent de conservation

N° de l'étude	Pays	Vaccin(s) (Dose)	Population - Âge	Nbre de sujets inscrits	Méthodologie	Objectifs
HAB - 129	Pays-Bas Allemagne Royaume-Uni Suède	• TWINRIX® • TWINRIX® - STSAC (20 µg AgHBs et 720 U. EL. VHA par dose)	Adultes 18 ans et plus	466	Étude comparative à double insu, à répartition aléatoire (1:1), contrôlée, multicentrique (5 centres) avec groupes parallèles (2) selon un calendrier à 0, 1 et 6 mois	**Paramètre principal :** Démontrer la non-infériorité de la réponse anti-VHA et anti-HBs induite par TWINRIX® - STSAC par rapport à TWINRIX® **Paramètre secondaire :** Évaluation de l'immunogénicité, de l'innocuité et de la réactogénicité

TWINRIX® = vaccin contenant des quantités infimes de thiomersal de l'AgHBs et de 2-phénoxyéthanol comme agent de conservation
TWINRIX® - STSAC = TWINRIX® sans thiomersal et sans agent de conservation

Résultats d'étude

Le protocole de non-infériorité de l'étude HAB-129 précisait l'utilisation d'analyses inférentielles d'un intervalle de confiance (IC) à 95 % dans la différence des taux de séroprotection anti-HBs et d'un IC à 95 % dans la différence du taux de séropositivité anti-VHA.

Les tableaux 2 et 3 attestent les résultats des analyses inférentielles pour les objectifs co-primaires de l'étude portant sur le vaccin bivalent n° HAB-129.

Les critères définis dans le protocole pour établir la non-infériorité clinique des réponses aux composantes AgHBs et VHA du vaccin bivalent sans thiomersal et sans agent de conservation ont été satisfaits.

Tableau 2 Taux de séroprotection anti-HBs au mois 7, cohorte en fonction du protocole, étude HAB-129

Antigène(s), calendrier et posologie	**Vaccin**	**Statistiques descriptives**					**Statistiques inférentielles**				**Critères prédéfinis pour établir la non-infériorité clinique**
			Taux de séroprotection (≥ 10 mUI/mL) au mois 7				**Différence entre les groupes sur le plan des taux de séroprotection anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) au mois 7**				
		N	***n***	**%**	**IC à 95 % †**		**Entre les groupes**	**Valeur %**	**IC à 95 %***		
					LI	**LS**			**LI**	**LS**	
Association 20 µg AgHBs et 720 U. EL. VHA à 0, 1 et 6 mois	TWINRIX®	213	208	97,7	94,6	99,2	TWINRIX® - STSAC TWINRIX®	-2,1	-6,11	1,55	Limite inférieure de l'IC dans les différences des taux de séroprotection supérieure à - 7 %; non-infériorité établie
	TWINRIX®-STSAC	204	195	95,6	91,8	98,0					

N = nombre de sujets vaccinés
n/% = nombre/pourcentage de sujets séroprotégés
† = intervalles de confiance précisément à 95 %. LI = limite inférieure. LS = limite supérieure.
* = IC à 95 % bilatéral, normalité asymptotique

Tableau 3 Taux de séropositivité anti-VHA au mois 7, cohorte en fonction du protocole, étude HAB-129

Groupe	**Statistiques descriptives**					**Statistiques inférentielles**				
		Taux de séroprotection (≥ 15 mUI/mL) au mois 7				**Différence entre les groupes sur le plan des taux de séropositivité anti-VHA (≥ 15 mUI/mL) au mois 7**				**Critères prédéfinis pour établir la non-infériorité clinique**
	N	***n***	**%**	**IC à 95 %†**		**Entre les groupes**	**Valeur %**	**IC à 95 %***		
				LI	**LS**			**LI**	**LS**	
TWINRIX®	213	212	99,5	97,4	100	TWINRIX® - STSAC TWINRIX®	-0,02	-2,29	2,16	Limite inférieure de l'IC dans les différences des taux de séroprotection supérieure à - 7 %; non-infériorité établie
TWINRIX®-STSAC	204	203	99,5	97,3	100					

N = nombre de sujets vaccinés
n/% = nombre/pourcentage de sujets séropositifs
† = intervalles de confiance précisément à 95 %. LI = limite inférieure. LS = limite supérieure.
* = IC à 95 % bilatéral, normalité asymptotique

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Sans objet.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

L'effet du vaccin TWINRIX® sur le développement embryofœtal, périnatal et postnatal a été évalué chez des rates sexuellement matures.

Deux groupes de 56 rongeurs ont reçu, 30 jours avant leur accouplement, 200 µl de solution saline ou 200 µl du vaccin TWINRIX®, par administration intramusculaire. Les 44 rongeurs sélectionnés pour poursuivre le traitement durant la période de gestation ont reçu, aux jours 6, 8, 11 et 15 suivant leur accouplement, 200 µl de solution saline ou 200 µl du vaccin TWINRIX®.

On a examiné le contenu de l'utérus de 22 femelles dans chaque groupe le 20^{e} jour suivant l'accouplement et les 22 autres femelles de chaque groupe ont pu mettre bas et élever leurs petits jusqu'au sevrage à l'âge de 25 jours.

Le traitement des femelles parentales n'a pas affecté de façon néfaste leur état clinique, leur poids corporel et leur consommation alimentaire tout au long de l'étude. Toutes les femelles traitées affectées aux stades embryofœtal ou de portée étaient gravides. Le développement embryofœtal n'a pas été affecté par le traitement. Toutes les femelles gravides ayant mené la grossesse à terme ont mis bas une portée vivante et la croissance et le développement des ratons ont semblé intacts dans tous les groupes au 25^{e} jour de vie.

On a conclu à partir de cette étude que l'administration intramusculaire de 200 µl du vaccin TWINRIX® aux rates durant la gestation a été bien tolérée. Le traitement n'a pas été associé à une toxicité systémique quelconque chez les femelles parentales et on n'a observé aucun effet sur le développement pré- ou postnatal des ratons au 25^{e} jour de vie.

RÉFÉRENCES

1. Aldersley MA, Eglin RE, O'Grady JG. Liver transplantation and de novo hepatitis B infection. Lancet 1994; 343(8898):677.

2. Balayan MS. Natural hosts of hepatitis A virus. Vaccine; 1992; Suppl 1 10: s27-31.

3. Barry MA, Gleavy D, Herd K, Schwingl PJ, Werner BG. Prevalence of markers for hepatitis B and hepatitis D in a municipal house of correction. Am J Public Health 1990; 80(4):471-473.

4. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Middaugh JP, Jenkerson SA, Margolis HS. Secular trends in hepatitis A virus infection among Alaska Natives. J Infect Dis 1993; 168(4):1017-1020.

5. Burgess MA, Rodger AJ, Waite SA, Collard F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. Vaccine 2001; 19(32):4835-4841.

6. Cakaloglu Y, Kaymakoglu S, Okten A, Besisik F, Badur S, Yalcin S. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 1992; 15(1-2):265-266.

7. Carletti P, Bibiano L, Boggi R, Bordoni E, Ricciatti AM, Della BS *et al*. HBV infection in hemodialysis patients: monitoring and prevention. Nephron 1992; 61(3):269-270.

8. Centers for Disease Control and Prevention [page d'accueil du site Web]. Frequently Asked Question About Hepatitis A [mis à jour le 19 janv. 2006; cité le 26 janv. 2006]. Site Web : http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/faqa/htm.

9. Centers for Disease Control and Prevention [page d'accueil du site Web]. Hepatitis B Frequently Asked Questions [mis à jour le 19 janv. 2006; cité le 26 janv. 2006] Site Web : http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/faqb/htm.

10. Chazouilleres O, Mamish D, Kim M, Carey K, Ferrell L, Roberts JP *et al*. "Occult" hepatitis B virus as source of infection in liver transplant recipients. Lancet 1994; 343(8890):142-146.

11. Chiaramonte M, Trivello R, Renzulli G, Zampieri L, Fanecco A, Floreani A *et al*. Hepatitis B virus infection in prisons. A seroepidemiological survey in prisoners and attending staff. J Hyg (Lond) 1982; 89(1):53-58.

12. Chriske HW, Abdo R, Richrath R, Braumann S. Danger of hepatitis B infection in sewerage and sewage works staff. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Praventivmedizin 1990; 25(10):475-477.

13. Chriske HW, Abdo R, Richrath R, Braumann S. Danger of hepatitis A infection in municipal sewer and sewerage workers. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Praventivmedizin 1990; 25(6):285-286.

14. Cialdea L, Mele A, Stroffolini T, Novaco F, Galanti C, Catapano R *et al*. Acute hepatitis B in households of chronic carriers. Vaccine 1994; 12(12):1150.

15. Cossar JH, Reid D, Fallon RJ, Bell EJ, Riding MH, Follett EA *et al*. A cumulative review of studies on travellers, their experience of illness and the implications of these findings. J Infect 1990; 21(1):27-42.

16. Coutinho RA, Albrecht-van Lent P, Lelie N, Nagelkerke N, Kuipers H, Rijsdijk T. Prevalence and incidence of hepatitis A among male homosexuals. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287(6407):1743-1745.

17. Cunningham SJ, Cunningham R, Izmeth MG, Baker B, Hart CA. Seroprevalence of hepatitis B and C in a Merseyside hospital for the mentally handicapped. Epidemiol Infect 1994; 112(1):195-200.

18. Dentico P, Zavoianni A, Volpe A, Buongiorno R, Palma R, Calasso A *et al*. Hepatitis B virus infection in hospital staff: epidemiology and persistence of vaccine-induced antibodies. Vaccine 1991; 9(6):438-442.

19. Desenclos JC, MacLafferty L. Community wide outbreak of hepatitis A linked to children in day care centres and with increased transmission in young adult men in Florida 1988-9. J Epidemiol Community Health 1993; 47(4):269-273.

20. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000; 355(9203):561-565.

21. Franks AL, Berg CJ, Kane MA, Browne BB, Sikes RK, Elsea WR *et al*. Hepatitis B virus infection among children born in the United States to Southeast Asian refugees. N Engl J Med 1989; 321(19):1301-1305.

22. Germanaud J, Causse X, Barthez JP. Prevalence of antibodies to hepatitis A virus in health care workers. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12(7):572-573.

23. Gerritzen A, Schneweis KE, Brackmann HH, Oldenburg J, Hanfland P, Gerlich WH *et al*. Acute hepatitis A in haemophiliacs. Lancet 1992; 340(8829):1231-1232.

24. Gibas A, Blewett DR, Schoenfeld DA, Dienstag JL. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis B vaccination era. Am J Epidemiol 1992; 136(5):603-610.

25. Greub G. Prospective study with a high content combined Hepatitis A/B vaccine. Proc 36th Annu Meet Infect Dis Soc Am (Idsa) Denver 1998;212.

26. Hadler SC, Erben JJ, Francis DP, Webster HM, Maynard JE. Risk factors for hepatitis A in day-care centers. J Infect Dis 1982; 145(2):255-261.

27. Hall AJ. Hepatitis in travellers: epidemiology and prevention. Br Med Bull 1993; 49(2):382-393.

28. Harkess J, Gildon B, Istre GR. Outbreaks of hepatitis A among illicit drug users, Oklahoma, 1984-87. Am J Public Health 1989; 79(4):463-466.

29. Hawkins RE, Malone JD, Cloninger LA, Rozmajzl PJ, Lewis D, Butler J *et al*. Risk of viral hepatitis among military personnel assigned to US Navy ships. J Infect Dis 1992; 165(4):716-719.

30. Hepatitis A among drug abusers. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1988; 37(19):297-300, 305.

31. Heyward WL, Bender TR, McMahon BJ, Hall DB, Francis DP, Lanier AP *et al*. The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos. Demonstration of safety, immunogenicity, and efficacy under field conditions. Am J Epidemiol 1985; 121(6):914-923.

32. Hofmann F, Berthold H, Wehrle G. Immunity to hepatitis A in hospital personnel. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11(12):1195.

33. Hoke CH, Jr., Binn LN, Egan JE, DeFraites RF, MacArthy PO, Innis BL *et al*. Hepatitis A in the US Army: epidemiology and vaccine development. Vaccine 1992; 10 Suppl 1:S75-S79.

34. Hooper RR, Cunnion SO, Conwill DE, Merrell BR, Wallace JG, Batchelor RA. Hepatitis A and B in a naval population. Mil Med 1988; 153(7):350-355.

35. Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Lyter DW, Valdiserri RO, Belle SH, Ho M. Sexual transmission efficiency of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus among homosexual men. JAMA 1990; 264(2):230-234.

36. Kumar A, Kulkarni R, Murray DL, Gera R, Scott-Emuakpor AB, Bosma K *et al*. Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia. J Med Virol 1993; 41(3):205-209.

37. Larouze B, Gaudebout C, Mercier E, Lionsquy G, Dazza MC, Elias M *et al*. Infection with hepatitis A and B viruses in French volunteers working in tropical Africa. Am J Epidemiol 1987; 126(1):31-37.

38. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ *et al*. A two dose combined hepatitis A and B vaccine in Chinese youngsters. J Med Virol 1999; 59(1):1-4.

39. Levie K, Beran J, Collard F, Nguyen C. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing a two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. Vaccine 2002; 20(19-20):2579-2584.

40. Mannucci PM. Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia. Lancet 1992; 339(8796):819.

41. Mannucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N *et al*. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. The Italian Collaborative Group. Ann Intern Med 1994; 120(1):1-7.

42. McFarlane ES, Embil JA, Manuel FR, Thiebaux HJ. Antibodies to hepatitis A antigen in relation to the number of lifetime sexual partners in patients attending an STD clinic. Br J Vener Dis 1981; 57(1):58-61.

43. Minuk GY, Ding LX, Hannon C, Sekla L. The risks of transmission of acute hepatitis A and B virus infection in an urban centre. J Hepatol 1994; 21(1):118-121.

44. Osmond DH, Charlebois E, Sheppard HW, Page K, Winkelstein W, Moss AR *et al*. Comparison of risk factors for hepatitis C and hepatitis B virus infection in homosexual men. J Infect Dis 1993; 167(1):66-71.

45. Patti AM, Santi AL, Pompa MG, Giustini C, Vescia N, Mastroeni I *et al*. Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. Int J Epidemiol 1993; 22(1):135-139.

46. Perrillo RP, Mason AL. Hepatitis B and liver transplantation. Problems and promises. N Engl J Med 1993; 329(25):1885-1887.

47. Petersen EE, Clemens R, Bock HL, Friese K, Hess G. Hepatitis B and C in heterosexual patients with various sexually transmitted diseases. Infection 1992; 20(3):128-131.

48. Agence de la santé publique du Canada. Guide canadien d'immunisation. 2006; 7e édition. Site Web : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index-fra.php

49. Romanowski B, Campbell P. Sero-epidemiologic study to determine the prevalence and risk of hepatitis B in a Canadian heterosexual sexually transmitted disease population. Can J Public Health 1994; 85(3):205-207.

50. Rosenblum L, Darrow W, Witte J, Cohen J, French J, Gill PS *et al*. Sexual practices in the transmission of hepatitis B virus and prevalence of hepatitis delta virus infection in female prostitutes in the United States. JAMA 1992; 267(18):2477-2481.

51. Roumeliotou A, Papachristopoulos A, Alexiou D, Papaevangelou V, Stergiou G, Papaevangelou G. Intrafamilial clustering of hepatitis A. Infection 1994; 22(2):96-98.

52. Rubertone MV, DeFraites RF, Krauss MR, Brandt CA. An outbreak of hepatitis A during a military field training exercise. Mil Med 1993; 158(1):37-41.

53. Scheiermann N, Gesemann M, Maurer C, Just M, Berger R. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. Vaccine 1990; 8 Suppl:S44-S46.

54. Schmitt C, Bertel J, Jacob C. [Incidence of serological markers of hepatitis B and C viruses and HIV in a population of drug abusers hospitalized from 1990 to 1992]. Ann Med Interne (Paris) 1994; 145(1):7-12.

55. Steffen R. Imported hepatitis. Travel Med 1989; 7(1):3-8.

56. Steffen R. Risk of hepatitis A in travellers. Vaccine 1992; 10 Suppl 1:S69-S72.

57. Steffen R. Hepatitis A and hepatitis B: risks compared with other vaccine preventable diseases and immunization recommendations. Vaccine 1993; 11(5):518-520.

58. Thoelen S, Van Damme P, Leentvaar-Kuypers A, Leroux-Roels G, Bruguera M, Frei PC *et al*. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. Vaccine 1999; 17(13-14):1657-1662.

59. Troisi CL, Hollinger FB, Hoots WK, Contant C, Gill J, Ragni M *et al*. A multicenter study of viral hepatitis in a United States hemophilic population. Blood 1993; 81(2):412-418.

60. Van Damme P, Thoelen S, Cramm M, De Groote K, Safary A, Meheus A. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. J Med Virol 1994; 44(4):446-451.

61. Van Damme P, Van der WM. Combining hepatitis A and B vaccination in children and adolescents. Vaccine 2001; 19(17-19):2407-2412.

62. Van der Wielen Mea. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. Vaccine 2006:24:5509-5515.

63. Van der WM, Van Damme P, Collard F. A two dose schedule for combined hepatitis A and hepatitis B vaccination in children ages one to eleven years. Pediatr Infect Dis J 2000; 19(9):848-853.

64. Van Herck K, Van Damme P, Collard F, Thoelen S. Two-dose combined vaccination against hepatitis A and B in healthy subjects aged 11-18 years. Scand J Gastroenterol 1999; 34(12):1236-1240.

65. Von Lange W, Masihi K. Durchseuchung mit Hepatitis A-und B-Virus bei medizinischem Personal. Bundesgesundhbl 1986; 29(6):183-187.

66. Wagstaff AJ, Balfour JA. Combination hepatitis A-hepatitis B vaccine. Biodrugs 1997; 8(3):235-239.

67. Wiedermann G, Ambrosch F, Andre FE, D'Hondt E, Delem A, Safary A. Persistence of vaccine-induced antibody to hepatitis A virus. Vaccine 1992; 10 Suppl 1:S.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TWINRIX®
Vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de TWINRIX® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TWINRIX®. Pour toute question au sujet de ce vaccin, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE VACCIN

Les raisons d'utiliser ce vaccin :
TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)] est utilisé chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons pour prévenir l'hépatite A et l'hépatite B.

Les effets de ce vaccin :
Ce vaccin agit en aidant votre organisme à produire ses propres anticorps contre ces maladies.

• **Hépatite A** : L'hépatite A est une maladie infectieuse qui s'attaque au foie et qui est causée par le virus de l'hépatite A. Ce virus se transmet généralement quand une personne insère dans sa bouche quelque chose qui a été contaminé. Le virus de l'hépatite A peut survivre jusqu'à 10 mois dans l'eau et jusqu'à 7 jours sur une surface sèche. Une personne infectée par le virus de l'hépatite A ne présente pas nécessairement des signes ou symptômes de cette maladie. Les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter des symptômes que les enfants. La maladie peut se manifester par une fièvre, de la fatigue, une perte d'appétit, des nausées, des douleurs abdominales, une urine foncée ou un ictère (jaunissement de la peau et des yeux), et ces symptômes apparaissent habituellement de façon soudaine. Les symptômes durent habituellement moins de 2 mois, mais la maladie peut durer jusqu'à 6 mois dans certains cas. Les symptômes mettent en moyenne 28 jours à apparaître (plage : 15 à 50 jours). Pendant cette période d'incubation, on peut transmettre l'hépatite A à d'autres personnes même si on ne présente aucun symptôme.

• **Hépatite B** : L'hépatite B est une maladie infectieuse qui s'attaque au foie et qui est causée par le virus de l'hépatite B. Chez une personne infectée, ce virus circule dans les liquides biologiques comme le sang, le sperme, les sécrétions vaginales et la salive. Le virus de l'hépatite B se transmet généralement d'une personne à l'autre par toute perforation au niveau de la peau. Il peut survivre sur une surface et demeurer capable de causer une infection pendant au moins 7 jours. Les symptômes, qui se manifestent chez environ 70 % des personnes infectées, apparaissent en moyenne 12 semaines après l'exposition au virus de l'hépatite B (plage : 9 à 21 semaines). Les adultes sont plus susceptibles de présenter des symptômes que les enfants. Il arrive parfois qu'une personne atteinte d'hépatite virale B ne présente absolument aucun symptôme. Plus la personne infectée est âgée, plus elle est susceptible de présenter des symptômes. On peut être infecté du virus de l'hépatite B (et le propager) sans le savoir. Les symptômes possibles sont les suivants : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), fatigue, perte d'appétit, nausées, douleurs abdominales, urines foncées, selles décolorées et douleurs articulaires.

La vaccination est le meilleur moyen de protection contre ces maladies.

Il est impossible de contracter l'hépatite A ou l'hépatite B à la suite de la vaccination par TWINRIX®.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce vaccin :
Vous ne devez pas recevoir TWINRIX® si :

- vous avez eu des problèmes de santé après l'administration d'un vaccin par le passé.
- vous avez déjà eu une réaction allergique à TWINRIX® ou à n'importe lequel de ses ingrédients (voir les sections « L'ingrédient médicinal est » et « Les ingrédients non médicinaux importants sont » ci-dessous). Les signes d'une réaction allergique peuvent comporter une éruption cutanée accompagnée de démangeaison, un essoufflement et une enflure du visage ou de la langue.
- vous avez déjà eu une réaction allergique à un autre vaccin contre l'hépatite A ou l'hépatite B.
- vous présentez une infection grave accompagnée d'une forte fièvre (supérieure à 38 °C). La présence d'une infection légère, comme un rhume, ne devrait pas poser de problème, mais parlez-en à votre médecin avant l'administration du vaccin.

L'ingrédient médicinal est :
TWINRIX® contient les ingrédients actifs suivants :

- virus de l'hépatite A inactivé [adsorbé sur de l'oxyde d'aluminium hydraté];
- antigène de surface du virus de l'hépatite B (protéine S) [adsorbé sur du phosphate d'aluminium produit sur des cellules de levure génétiquement modifiées (*Saccharomyces cerevisiae*)].

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la Partie I de la monographie.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
TWINRIX® contient les ingrédients non médicinaux suivants : hydroxyde d'aluminium, phosphate d'aluminium, chlorure de sodium et eau pour injection. Le vaccin contient aussi des traces d'acides aminés injectables, de formaldéhyde, de sulfate de néomycine et de polysorbate 20.

La présentation :
TWINRIX® est offert en fioles unidoses et en seringues dans des boîtes de 1, 10 et 25.

TWINRIX® Junior est offert en fioles unidoses dans des boîtes de 1, 3 et 10 et en seringues dans des boîtes de 1 et 10.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de recevoir TWINRIX®, il vous faut indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte, pensez l'être ou songez à le devenir. Votre médecin discutera avec vous des risques et bienfaits de recevoir TWINRIX® pendant la grossesse.
- vous allaitez. On ignore si TWINRIX® passe dans le lait maternel; ce vaccin ne devrait toutefois pas causer de problèmes chez les bébés nourris au sein.
- votre système immunitaire est affaibli à cause d'une maladie ou d'un traitement médicamenteux.
- vous avez un problème de saignement ou vous avez des bleus facilement.
- vous prenez d'autres médicaments ou avez récemment reçu un autre vaccin.
- vous souffrez d'allergies.

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, on observe une faible réponse immunitaire plus souvent chez les hommes que les femmes de même que chez les personnes âgées, les fumeurs, les personnes obèses, les personnes qui sont malades depuis longtemps et les personnes qui suivent certains types de traitements médicamenteux. Votre médecin recommandera peut-être une analyse sanguine une fois que vous aurez reçu toutes les doses du vaccin afin de vérifier si votre réponse immunitaire (à l'antigène de l'hépatite B) est satisfaisante. Si elle ne l'est pas, votre médecin vous conseillera concernant la possibilité de vous administrer des doses supplémentaires.

Dans ce cas, le médecin peut déterminer le calendrier de vaccination et le moment appropriés pour vous.

Un évanouissement (syncope) peut survenir après, ou même avant, toute injection au moyen d'une aiguille. Par conséquent, informez le médecin ou l'infirmière si vous ou votre enfant avez déjà perdu connaissance par le passé lors d'une injection afin que des mesures soient en place pour éviter les blessures causées par des évanouissements.

INTERACTIONS AVEC CE VACCIN

TWINRIX® peut être administré en même temps qu'un vaccin associé contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite inactive et l'*Haemophilus influenzae* de type b ou un vaccin associé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, durant la deuxième année de vie. TWINRIX® Junior peut être administré en même temps que CERVARIX®, un vaccin contre le virus du papillome humain.

Demandez conseil à votre professionnel de la santé pour savoir quels vaccins peuvent être administrés en même temps que TWINRIX® ou TWINRIX® Junior.

L'effet de TWINRIX® ne sera peut-être pas optimal si le vaccin est utilisé en même temps que des médicaments qui inhibent le système immunitaire.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE VACCIN

Posologie habituelle :
TWINRIX® doit être administré par un professionnel de la santé sous forme d'injection dans le muscle, selon l'un des calendriers de vaccination ci-après. Votre médecin vous dira lequel de ces calendriers vous convient.

Calendriers de vaccination pour les enfants :

Calendrier	Âge	Vaccin	Doses (mois)			
			0	1	6	12
Ordinaire (3 doses)	1 à 18 ans	TWINRIX® Junior (0,5 mL)	X	X	X	
De 2 doses	1 à 15 ans	TWINRIX® (1 mL)	X		6 à 12 mois	

Calendriers de vaccination pour les adultes :

Calendrier	Âge	Vaccin	Doses (mois)			
			0	**1**	**6**	**12**
Ordinaire (3 doses)	Adultes de plus de 19 ans	TWINRIX® (1 mL)	**X**	**X**	**X**	

Calendrier	Âge	Vaccin	Doses (jours)			mois
			0	**7**	**21**	**12**
Rapide (4 doses)	Adultes de plus de 19 ans	TWINRIX® (1 mL)	**X**	**X**	**X**	**X**

Surdosage :

En cas d'une surdose, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :
Si vous manquez une injection prévue, parlez-en à votre médecin qui vous fixera un autre rendez-vous.

Assurez-vous de recevoir toutes les doses du vaccin; sans quoi, vous ne serez peut-être pas complètement protégé contre l'hépatite A et l'hépatite B.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

N'importe quel vaccin peut occasionner des effets secondaires.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX® selon le calendrier de vaccination ordinaire (3 doses) ou rapide (4 doses) chez des adultes :

Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur ou inconfort, rougeur au point d'injection, maux de tête et fatigue.

Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, diarrhée, nausées, vomissements et état de malaise général.

Peu courants (entre 0,1 % et 1 % des doses) : fièvre (supérieure à 37,5 °C), étourdissement, infection des voies respiratoires supérieures et douleurs musculaires.

Rares (entre 0,01 % et 0,1 % des doses) : enflure des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aine, perte d'appétit, fourmillements, baisse de la tension artérielle, éruptions cutanées et démangeaisons, douleurs musculaires et articulaires et symptômes pseudo-grippaux tels forte fièvre, mal de gorge, écoulement nasal, toux et frissons.

Très rare (moins de 0,01 % des doses) : urticaire.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX® Junior selon le calendrier de vaccination ordinaire (3 doses) chez des enfants :

Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur et rougeur au point d'injection.

Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, fièvre (supérieure à 37, 5 °C), irritabilité, somnolence, maux de tête, perte d'appétit, diarrhée, nausées, vomissements et état de malaise général.

Peu courants (entre 0,1 % et 1 % des doses) : éruptions cutanées.

Rares (entre 0,01 % et 0,1 %) : enflure des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aine, étourdissements et urticaire.

Très rares (moins de 0,01 % des doses) : fourmillements, perte de sensibilité cutanée à la douleur ou au toucher, engourdissement dans les bras et les jambes, baisse de la tension artérielle, éruptions cutanées et démangeaisons, douleurs musculaires et articulaires et symptômes pseudo-grippaux tels forte fièvre, mal de gorge, écoulement nasal et frissons.

Les effets secondaires ci-dessous sont survenus au cours des essais cliniques après l'administration de TWINRIX® selon l'autre calendrier de vaccination à 2 doses chez des enfants :

Très courants (plus de 10 % des doses) : douleur et rougeur au point d'injection, fatigue, maux de tête, irritabilité et perte d'appétit.

Courants (entre 1 % et 10 % des doses) : enflure au point d'injection, fièvre, somnolence, plaintes de symptômes au niveau de l'estomac et de la digestion.

Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Il est probable que vous ne présentiez aucun effet secondaire à la suite de la vaccination.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si TWINRIX® *cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des vaccins, l'Agence de la santé publique du Canada recueille les exposés de cas sur les effets secondaires suivant l'immunisation.

À l'intention des professionnels de la santé :
Si un patient a un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) et le faire parvenir à l'unité locale de services de santé de votre province ou territoire.

À l'intention du grand public :
Si vous avez un effet secondaire suivant l'immunisation, veuillez demander à votre médecin, infirmière ou pharmacien de remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI).

Si vous avez des questions ou éprouvez des difficultés à communiquer avec votre unité locale des services de santé, veuillez communiquer directement avec la Section de la sécurité des vaccins de l'Agence de la santé publique du Canada :

par téléphone (numéro sans frais) : 1-866-844-0018
par télécopieur (numéro sans frais) : 1-866-844-5931
par courriel : caefi@phac-aspc.gc.ca
par le biais du site Web :
http://www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-fra.php

par courrier :
Agence de la santé publique du Canada
Section de la sécurité des vaccins
130, Chemin Colonnade
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9 Indice de l'adresse 6502A

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé avant de les déclarer à l'Agence de la santé publique du Canada. L'Agence de la santé publique du Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE VACCIN

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C).

Conserver le vaccin dans son emballage original afin de le protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Le gel détruit le vaccin.

Garder le vaccin hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.gsk.ca
ou en communiquant avec le promoteur, GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga, Ontario
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 20 novembre 2014

© 2014 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.

® *TWINRIX, HAVRIX, ENGERIX et CERVARIX sont des marques déposées, utilisées sous licence par GlaxoSmithKline Inc.*

DOSSIER PERSONNEL D'IMMUNISATION - TWINRIX® [vaccin bivalent contre l'hépatite A (inactivé) et l'hépatite B (recombinant)]

Le tableau ci-contre a pour but de vous aider à vous souvenir des doses du vaccin TWINRIX® que vous avez déjà reçues et de celles à venir. Gardez cette fiche en lieu sûr avec vos autres documents médicaux importants.

VACCIN	DOSE[1,2]	Prévue le (JJ-MMM-AA)	Administrée le (JJ-MMM-AA)
TWINRIX® (vaccin bivalent contre l'hépatite A et l'hépatite B)	Dose 1		
	Dose 2		
	Dose 3		
	Rappel[3]		

[1] Pour assurer une protection durable, toutes les doses prévues doivent être administrées.
[2] Indiquer « Junior » ou « pour adultes »
[3] Nécessaire seulement pour le calendrier rapide.